

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Kuschinsky

Die Lidspaltenweite an der Ratte
nach pharmakologischer Entleerung
der Noradrenalinspeicher

von
Marie-Thérèse Frey, geb. Heinrich
aus La Roche sur Yon/Frankreich

Mainz 1968

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Kuschinsky

Die Lidspaltenweite an der Ratte
nach pharmakologischer Entleerung
der Noradrenalinspeicher

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1969

vorgelegt von

Marie-Thérèse Frey, geb. Heinrich
aus La Roche sur Yon/Frankreich

Mainz 1968



Dekan: Prof. Dr. Schölmerich
Referent: Prof. Dr. Muscholl
Korreferent: Prof. Dr. Kuschinsky

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	2
Methodik	3
Ergebnisse	7
Diskussion	15
Zusammenfassung	19
Literaturverzeichnis	21

E I N L E I T U N G

In der vorliegenden Arbeit wurden Ratten als Versuchstiere mit Reserpin, Guanethidin, alpha-Methyldopa und Prenylamin behandelt. Von diesen auch als Arzneimittel verwendeten Substanzen ist bekannt, daß sie die Konzentration des sympathischen Überträgerstoffes Noradrenalin in postganglionären adrenergen Nervenfasern vermindern (Übersicht bei HOLTZ und PALM, 1966). Diese Pharmaka wurden jeweils einzeln und in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht. Sodann wurde die Lidspaltenweite der Ratten gemessen sowie mit chemischen Verfahren die Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration in Herz, Hirnstamm und Nebennieren bestimmt. Gleiche Versuche liefen mit unbehandelten Ratten.

Es wurde untersucht, ob die Änderung der Lidspaltenweite in Beziehung steht zur Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin in peripheren und zentralen Organen. Weiterhin wurde geprüft, ob der Mechanismus der Lidspaltenverengung von zentralen oder peripheren Anteilen des Sympathicus oder von beiden beeinflußt wird.

M E T H O D I K

I. Die Vorbehandlung der Ratten

Alle Ratten, die zu den Versuchen genommen wurden, waren männliche Albinoratten, deren Gewicht zwischen 180 und 230 g schwankte. Zu jedem Versuch mit vorbehandelten Ratten, die meistens in Gruppen zu 8 oder 12 Tieren eingeteilt waren, wurden Kontrollratten mitgeführt. Alle Ratten erhielten ein Standardfutter sowie Wasser ad libidum. Bei mehrfacher Verabreichung eines Pharmakons wurde immer 24 Stunden zwischen zwei Gaben abgewartet. Die letzte Injektion erfolgte 18 Stunden vor dem Tode des Tieres.

Reserpin wurde subcutan unter die Nackenhaut injiziert. Serpasil der Fa. Ciba-AG in Ampullen zu 2,5 mg/ml wurde verwendet.

Bei einer einmaligen Dosis von 1,8 mg/kg wurden die Ampullen mit Aqua bidestillata 1:3 verdünnt. Pro 100 g Ratte wurde demnach 0,216 ml an Volumen injiziert.

Bei einer mittleren Dosis von 0,45 mg/kg oder einer kleineren Dosis von 0,1125 mg/kg wurden die Ampullen mit Aqua bidest. so verdünnt, daß 0,45 mg bzw. 0,1125 mg in einem ml enthalten waren. Pro 100 g Ratte wurde somit 0,1 ml injiziert.

Guanethidin (Ismelin der Fa. Ciba-AG) wurde subcutan unter die Nackenhaut gespritzt. Drei Dosierungen wurden gewählt:

13,5 mg/kg
6,75 mg/kg und
3,375 mg/kg.

Da die letzten zwei Dosen im Verhältnis 1:2 und 1:4 zu der ersten standen, wurden zuerst 5 mg, dann 2,5 mg und zuletzt 1,25 mg Guanethidinhemisulfat in einem ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Es wurde jedesmal 0,27 ml Lösung pro 100 g Ratte injiziert.

d,l-Alpha-Methyldopa (Farbenfabriken Bayer AG) wurde intraperitoneal in einer Dosierung von 200 mg/kg appliziert. Von dem alpha-Methyldopa wurden 100 mg in 4 ml physiologischer Kochsalzlösung unter leichtem Erwärmen aufgelöst. Es wurde demnach 0,8 ml pro 100 g Ratte injiziert.

Prenylamin (Segontingluconat der Farbwerke Hoechst AG) wurde bei einer Dosierung von 100 mg/kg als 5 %ige Lösung subcutan unter die Nackenhaut gespritzt. Da bei dieser Verabreichung mehrfach Hautnekrosen auftraten, wurde bei einer zweimaligen Dosis von 75 mg/kg das Segontingluconat in Aqua bidest. 1:1 verdünnt und 0,3 ml pro Ratte injiziert. Die subcutane Verträglichkeit war hierbei gut.

Sämtliche Kontrollratten bekamen gleiche Volumina an physiologischer Kochsalzlösung wie die entsprechenden vorbehandelten Ratten an Substanzlösung.

Die Pharmaka wurden zeitlich so verabreicht, daß die Lidspaltenweite immer um 9 Uhr morgens photographiert wurde.

II. Bestimmung der Lidspaltenweite

Die Tiere wurden folgendermaßen photographiert. Auf einem Brett, auf dem die Kamera fixiert war, wurden die Ratten aufgesetzt und vorsichtig festgehalten, damit sie keine Abwehrbewegungen ausführten. Der Abstand von der Kamera blieb gleich: 28 cm, von der

Rückseite der Kamera gerechnet. Die Blende war auf 16 eingestellt. Als Lichtquelle diente ein neben der Kamera festgeschraubter Elektronenblitz.

An Hand dieser Photographien wurde die Lidspaltenweite gemessen. Der Film wurde bei konstantem Vergrößerungsmaßstab auf Millimeterpapier projiziert. Durch Photographie eines Maßstabs ergab sich eine Gesamtvergrößerung von 2,5 zu 1 gegenüber dem Objekt. Der längste vertikale Durchmesser der Lidspalte wurde bestimmt und nach Division durch 2,5 in Millimetern ausgedrückt.

III. Organaufbereitung

Sofort nach dem Photographieren wurden die Ratten mit Ather narkotisiert und durch einen Schnitt aus beiden Carotiden entblutet. Die Organaufbereitung begann unverzüglich. Bei allen Tieren wurden die zwei Herzkammern, das Stammhirn und die beiden Nebennieren entnommen, abgetupft und gewogen.

Zur Bestimmung der Katecholamine des Herzens und des Hirnstamms wurden die Organe mit einem Ultra-Turrax-Homogenisator in 12 ml eisgekühlter 5 %iger Trichloressigsäure homogenisiert. Die Proben blieben 20 min. im Eisschrank stehen und wurden anschließend zentrifugiert; dann wurden die im klaren Überstand enthaltenen Amine nach v. EULER u. ORWEN (1955) an Aluminiumoxyd adsorbiert, indem nach Einstellen eines pH-Wertes von 8,8 mit dem Titrator TTT 1 der Fa. Radiometer 5 min. magnetisch gerührt wurde; schließlich wurden die Amine mit 5 ml 0,2 m. Essigsäure eluiert.

Die beiden Nebennieren eines Tieres wurden zusammen in 3 ml 2,5 %iger Trichloressigsäure mit einem Glas-homogenisator homogenisiert. Der Extrakt wurde filtriert. Das Filter wurde mit 0,2 m. Natriumazetat-

Puffer von pH 6,5 mehrmals nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit dem Puffer auf 10 ml aufgefüllt (pH dann 3 bis 4).

IV. Bestimmung der Noradrenalin- und Adrenalin-konzentration

Die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin in den Organen wurde nach BERTLER, CARLSSON u. ROSENGREN (1958) durch Spektralfluorometrie (Spektralfluorometer der Fa. Zeiss) festgestellt. So wurden pro Organ zwei Proben und ein Leerwert angesetzt. Mitfluorometriert wurden immer auch Standardlösungen an Adrenalin und Noradrenalin, welche die Substanzen in einer Verdünnung von 5×10^{-7} g/ml enthielten. Für die Proben und den Leerwert wurde bei Herz und Hirnstamm 1 ml Eluat genommen, bei Nebennieren 0,2 ml der kurz zuvor 1:5 verdünnten Filtratlösung und für die Standardlösungen 0,2 ml, d.h. 100 ng eingesetzt. Die Fluoreszenz der Proben wurde 10 min. nach Zusatz von Kaliumferri-cyanid bei 520 nm gemessen, wobei als anregende Wellenlängen 395 und 436 nm dienten.

Die nach Angaben der Originalmethode ausgerechneten Werte von Noradrenalin im Herzen und im Hirnstamm wurden in $\mu\text{g/g}$ Organgewicht und diejenigen von Noradrenalin und Adrenalin in den Nebennieren in $\mu\text{g/kg}$ Tiergewicht ausgedrückt. Die Konzentrationen von Adrenalin in Herz und Hirnstamm wurden in den Ergebnissen nicht angegeben, da sie unterhalb der chemischen Nachweisgrenze lagen. In den Tabellen wurden die Standardabweichungen der Mittelwerte angegeben. Die Signifikanz der Mittelwertdifferenzen wurden nach dem von DUNNETT (1955) angegebenen Verfahren für den Vergleich mehrerer Versuchsreihen mit einer Kontrolle berechnet.

ER G E B N I S S E

Kontrollwerte

Alle Werte von behandelten Ratten wurden mit denen un-
behandelter Kontrollratten verglichen. Bei letzteren
war die Adrenalin- bzw. Noradrenalinkonzentration in
den untersuchten Organen so konstant, daß man sie zu
einem Durchschnittswert zusammenfassen konnte. Die
Noradrenalinkonzentration betrug in 33 Herzen 0,84
 $\mu\text{g/g}$, in 35 Hirnstämmen 0,58 $\mu\text{g/g}$ und in 32 Nebennie-
ren 30,9 $\mu\text{g/kg}$, während die Adrenalinkonzentration in
den Nebennieren durchschnittlich 110 $\mu\text{g/kg}$ war. Die
Lidspaltenweite wurde bei 32 Tieren gemessen und als
Mittel 4,3 mm gefunden. Alle diese Kontrollwerte wur-
den gleich 100 % gesetzt und die Abweichungen davon
in Prozent ausgedrückt (siehe Tabelle 1, 2, 3, 4).

Versuchsreihen mit Reserpin

Reserpin verminderte je nach Dosierung die Konzentra-
tion von Noradrenalin im Herzen auf 13 bis 1 % des
Kontrollwertes. Die geringste Konzentrationsabnahme
war bei der einmalig gegebenen niedrigsten Dosis zu
beobachten.

Im Hirnstamm blieb die Konzentration von Noradrenalin
bei einer einmaligen Dosis von 0,1125 mg/kg fast un-
verändert. Sie sank allerdings bei den höheren Do-
sierungen ab. Nach einer Dosis von 0,45 mg/kg war
sie auf 64 % schwach herabgesetzt. Bei zwei- bis drei-
maliger Verabreichung der genannten Dosis wurde die
Konzentration von Noradrenalin auf 12 % bzw. 10 % re-
duziert; etwa das gleiche Ausmaß der Noradrenalin-ent-
leerung wurde mit einer höheren Dosis von 1,8 mg/kg
erreicht (9 % des Kontrollwertes).

Die Abnahme der Noradrenalin-konzentration in den Nebennieren war nur bei höherer Dosierung signifikant (für 0,1125 mg/kg auf 75 %, für 0,45 mg/kg bei einmaliger Dosierung auf 69 % und für 1,8 mg/kg auf 33 % des Kontrollwertes). Auch bei zwei- und dreimaliger Verabreichung von 0,45 mg/kg war mit 88 % und 122 % des Kontrollwertes noch keine signifikante Konzentrationsänderung nachweisbar. Adrenalin wurde im Sinne einer Konzentrationsabnahme (auf 39 %) nur durch die höchste Dosis beeinflusst. Bei der kleineren und mittleren Dosis blieb es gegenüber den Kontrollen mit 99 % und 103 % unverändert. Bei der Wiederholung der Dosis von 0,45 mg/kg wurde aber die Konzentration von Adrenalin erheblich erhöht: sie stieg bei einer zweimaligen Gabe um 316 %, bei einer dreimaligen um 266 %.

Die Lidspaltenweite veränderte sich bei der kleineren Dosis nicht; sie verringerte sich aber bei der einmaligen mittleren Dosis auf 77 % der Norm. Eine zweimalige Verabreichung führte zu 56 %iger und eine dreimalige zu 35 %iger Abnahme der Lidspaltenweite. Die Verengung war bei der höchsten Dosis mit 28 % des Kontrollwertes am stärksten.

Versuchsreihen mit Guanethidin

Unter der Behandlung mit Guanethidin waren deutliche Effekte zu beobachten. Im Herzen nahm der Noradrenalin-gehalt um so mehr ab, je höher die Dosis lag: auf 33 % bei der kleinen Dosis, auf 18 % bei der mittleren und auf 16 % bei der höheren.

Im Hirnstamm blieb die Noradrenalin-konzentration für die kleine und höhere Dosis mit 93 % und 97 % des Kontrollwertes unverändert. Für die mittlere Dosis ergab sich eine schwache, nach statistischer Prüfung jedoch

signifikante Erniedrigung der Konzentration von Noradrenalin auf 84 %.

In den Nebennieren waren keine signifikanten Änderungen der Noradrenalin- und AdrenalinKonzentrationen festzustellen.

Die bei der niedrigsten Dosis von Guanethidin beobachtete Lidspaltenverengung auf 82 % des Kontrollwertes erreichte die Signifikanzschranke nicht; bei den höheren Dosen steigerte sich aber die Verengung der Lidspalte (63 bzw. 44 % des Kontrollwertes) und war dann signifikant.

Versuchsreihe mit alpha-Methyldopa

Diese Substanz führte zu einer Konzentrationsabnahme von Noradrenalin im Herzen auf 80 % des Kontrollwertes, welche die Signifikanzgrenze aber nicht erreichte. Im Hirnstamm sank die NoradrenalinKonzentration signifikant auf 57 % ab. In den Nebennieren verursachte alpha-Methyldopa eine signifikante Erhöhung der NoradrenalinKonzentration auf 151 %. Die AdrenalinKonzentration blieb gegenüber Kontrollwerten unverändert (114 %). An der Lidspalte war im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Änderung zu sehen (91 %).

Versuchsreihen mit Prenylamin

Prenylamin wurde in zwei verschiedenen Dosierungen verabreicht: einer einmaligen höheren, die aber keine so deutliche Konzentrationsabnahme mit sich brachte wie diejenige einer zweimal injizierten kleineren Dosis. Bei der niedrigen Dosis sank die NoradrenalinKonzentration im Herzen auf 11 % und im Hirnstamm auf

61 %. Bei der einmaligen höheren Dosis fiel die Noradrenalin-konzentration weniger ab; sie betrug im Herzen 22 %. Im Hirnstamm wurde sogar mit 90 % keine signifikante Abnahme gefunden.

Das Noradrenalin und Adrenalin in den Nebennieren war in beiden Versuchen im Vergleich zu den Kontrollwerten nicht signifikant verändert. Die Lidspaltenweite blieb mit 108 % und 94 % im Vergleich zu derjenigen der Kontrolltiere gleich.

Tab. 1: Die Wirkung verschiedener Pharmaka
auf die Konzentration von Noradrenalin
im Herzen der Ratte.

h		n	N (µg/g)	S	N in %	L in %
Kontrollen		33	0,84 ± 0,04		100	100
<u>Reserpin</u>						
0,1125 mg/kg	18	7	0,11 ± 0,02	++	13	96
1x 0,45 " "	18	8	0,02 ± 0,01	++	2	77
2x 0,45 " "	42, 18	8	0,02 ± 0,01	++	2	56
5x 0,45 " "	66, 42, 18	8	0,01 ± 0,005	++	1	35
1,8 " "	18	8	0,03 ± 0,01	++	4	28
<u>Guanethidin</u>						
3,375 mg/kg	18	8	0,28 ± 0,03	++	33	82
6,75 " "	18	12	0,15 ± 0,01	++	18	63
13,5 " "	18	12	0,13 ± 0,02	++	16	44
<u>d,l-alpha-Methyldopa</u>						
200 mg/kg	18	12	0,67 ± 0,08	o	80	91
<u>Prenylamin</u>						
2x75 mg/kg	42, 18	4	0,09 ± 0,01	++	11	102
100 " "	18	8	0,18 ± 0,02	++	22	91

Legende:

h = Zeit in Stunden zwischen Verabreichung des Pharmakons und
Töten des Tieres

n = Anzahl der Tiere

N = Noradrenalkonzentration in µg/g Organgewicht

S = Signifikanz des Unterschieds gegenüber den Kontrollen nach
der Modifikation des t-Tests von DUNNETT (1955)

p > 0,05 = o

p < 0,05 = +

p < 0,01 = ++

L = Lidspaltenweite

Tab. 2: Die Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Konzentration von Noradrenalin im Hirnstamm der Ratte.

	h	n	N ($\mu\text{g/g}$)	S	N in %	L in %
Kontrollen		33	$0,58 \pm 0,02$		100	100
<u>Reserpin</u>						
0,1125 mg/kg	18	7	$0,64 \pm 0,03$	o	110	96
1x 0,45 " "	18	8	$0,37 \pm 0,05$	++	64	77
2x 0,45 " " 42, 18		8	$0,06 \pm 0,01$	++	10	56
3x 0,45 " " 66, 42, 18		8	$0,07 \pm 0,01$	++	12	35
1,8 " "	18	8	$0,05 \pm 0,03$	++	9	28
<u>Guanethidin</u>						
3,375 mg/kg	18	8	$0,54 \pm 0,02$	o	93	82
6,75 " "	18	12	$0,49 \pm 0,04$	+	84	63
13,5 " "	18	12	$0,56 \pm 0,03$	o	97	44
<u>d,l-alpha-Methyldopa</u>						
200 mg/kg	18	12	$0,33 \pm 0,05$	++	57	91
<u>Prenylamin</u>						
2x75 mg/kg	18	4	$0,35 \pm 0,03$	++	61	102
100 " "	18	8	$0,52 \pm 0,05$	o	90	91

Legende siehe Tab. 1

Tab. 3: Die Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin in den Nebennieren der Ratte.

	h	n	N (µg/kg)	S	N in % A	A (µg/kg)	S	A in %	L in %
Kontrollen		33	30,9 ± 2,4		100	110 ± 7		100	100
<u>Reserpin</u>									
0,1125 mg/kg	18	7	22,5 ± 4	0	75	109 ± 5	0	99	96
1x 0,45 "	18	8	20 ± 2	0	69	114 ± 12	0	103	77
2x 0,45 "	42, 18	8	26 ± 7	0	88	348 ± 29	++	316	56
3x 0,45 "	66, 42, 18	8	36,7 ± 4	0	122	293 ± 39	++	266	35
1,8 " "	18	8	9,8 ± 3	++	33	43 ± 4	++	39	28
<u>Guanethidin</u>									
3,375 mg/kg	18	8	24,4 ± 3	0	80	107 ± 5	0	98	82
6,75 " "	18	12	19,8 ± 2	0	66	124 ± 8	0	113	63
13,5 " "	18	12	31,1 ± 3	0	103	99 ± 5	0	90	44
<u>d,l-alpha-Methyl dopa</u>									
200 mg/kg	18	12	48,7 ± 2	++	151	126 ± 7	0	114	91
<u>Prenylamin</u>									
2x 75 mg/kg	18	4	15,3 ± 4	0	50	75 ± 4	0	68	102
100 " "	18	8	17,2 ± 3	0	57	89 ± 5	0	81	91

Legende: N = Noradrenalin Konzentration der Nebennieren in µg/kg Körpergewicht

A = Adrenalin Konzentration der Nebennieren in µg/kg Körpergewicht

Für weitere Abkürzungen (h, n, S, L) siehe Legende zu Tab. 1

Tab. 4: Die Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Lidspaltenweite der Ratte.

	h	n	L (mm)	S	L in %
Kontrollen		28	$4,3 \pm 0,3$		100
<u>Reserpin</u>					
0,1125 mg/kg	18	8	$4,1 \pm 0,3$	o	96
1x 0,45 " "	18	8	$3,3 \pm 0,1$	++	77
2x 0,45 " " 42, 18		8	$2,4 \pm 0,1$	++	56
3x 0,45 " " 66, 42, 18		7	$1,5 \pm 0,3$	++	35
1,8 " " 18		8	$1,2 \pm 0,3$	++	28
<u>Guanethidin</u>					
3,375 mg/kg	18	8	$3,5 \pm 0,2$	o	82
6,75 " "	18	11	$2,7 \pm 0,2$	++	63
13,5 " "	18	8	$1,9 \pm 0,2$	++	44
<u>d,l-alpha-Methyldopa</u>					
3,9 mg/kg	18	12	$3,9 \pm 0,2$	o	91
<u>Prenylamin</u>					
2x 75 mg/kg	18	4	$4,4 \pm 0,2$	o	102
100 " "	18	8	$3,9 \pm 0,3$	o	91

Legende: L (mm) = absolute Lidspaltenweite in mm

Für weitere Abkürzungen (h, n, S, L) siehe
Legende zu Tab. 1

D I S K U S S I O N

Unter Reserpin wurde eine Konzentrationsabnahme von Noradrenalin im Herzen sowie im Hirnstamm und eine Pto-
sis beobachtet. Eine Lidspaltenverengung kann z.B.
auf einer Blockade adrenergischer Neurone beruhen (FIEL-
DEN und GREEN, 1965). Sie wird passive Ptosis genannt.
Als aktive Ptosis versteht man eine durch grellen Licht-
einfall verstärkte Lidspaltenverengung, die nach
BOGDANSKI, SULSER und BRODIE (1961), HAMEL und KAELEBER
(1961) sowie THER und SCHRAMM (1964) durch Reserpin
induziert wird und auf einer Zunahme des Tonus der das
Lid verengernden Muskulatur beruht. Diese aktive Ptosis
- beim Photographieren mit grellem Tageslicht nicht zu
vermeiden - wurde durch Exposition der Tiere bei ge-
dämpftem Licht und Photographie mit Hilfe des Elektro-
nenblitzes auf ein Mindestmaß reduziert.

Nach Verabreichung von Reserpin fiel also die passive
und aktive Ptosis mit einer Noradrenalin-Entleerung
aus peripheren und zentralen Speichern des sympathischen
Systems zusammen.

Nach Behandlung mit Guanethidin trat dosisabhängig eine
Lidspaltenverengung und eine deutliche Abnahme der
Noradrenalin-konzentration im Herzen, jedoch nicht im
Hirnstamm ein. Bei der mittleren Dosierung war zwar
eine statistisch noch signifikante 16 %ige Abnahme der
Noradrenalin-konzentration zu beobachten, aber biolo-
gisch dürfte diese geringe Veränderung ohne Bedeutung
sein. Nach Reserpin ist die Noradrenalin-verarmung im
Hirnstamm jedenfalls erheblich stärker.

Zu den gleichen Ergebnissen kam auch HUST (1964), die
Guanethidin ebenfalls an der Ratte untersuchte: Im
Herzen sank die Noradrenalin-konzentration, im Hirn-

stamm blieb sie den Kontrollwerten gleich; die Lidspalten waren verengt. In den vorliegenden Versuchen wurden die Tiere an einem Ort mit gedämpftem Tageslicht mit dem Elektronenblitz photographiert. Im Gegensatz dazu wurden die Aufnahmen von HUST (1964) bei hellem Tageslicht gemacht. Bei HUST (1964) betrug die Lidspaltenweite für eine Dosis von 27 mg/kg noch 60 % der Kontrollwerte und normalisierte sich auf 90 % nach mehrmaliger Verabreichung der kleineren Dosis von 1,5 mg/kg. In den vorliegenden Versuchen betrug die Lidspaltenweite nach der höchsten Dosis von 13,5 mg/kg nur noch 44 % der Norm, nach der einmalig verabreichten mittleren Dosis 63 % und näherte sich nach einer einmaligen kleinen Dosis von 3,38 mg/kg mit 82 % der Norm. Daß die hohe Dosis von Guanethidin bei HUST (1964) keine stärkere Verengung der Lidspalte bewirkte als die halb so große Dosis in der vorliegenden Arbeit, könnte auf den unterschiedlichen photographischen Methoden beruhen. Die NoradrenalinKonzentration war aber bei HUST (1964) nach der hohen Dosis von Guanethidin stärker (Senkung auf 12 % des Kontrollwertes) als in der vorliegenden Arbeit mit der halben Dosis, wie dies zu erwarten wäre.

Andere Autoren wie FIELDEN und GREEN (1965) beobachteten ebenfalls nach Gaben von Guanethidin eine mit der Senkung der NoradrenalinKonzentration im Herzen einhergehende Ptosis; bei Herabsetzung der Dosis auf 1 mg/kg Mäusegewicht wurde jedoch keine signifikante Ptosis mehr gefunden, obwohl es noch zu einer deutlichen Abnahme der NoradrenalinKonzentration im Herzen kam. Mit solch niedrigen Dosierungen wurde hier nicht gearbeitet; man erkennt aber gleichfalls, daß der Lidspalt um so enger wurde, je niedriger die NoradrenalinKonzentration in den sympathisch innervierten peripheren Organen war. Allerdings besteht trotz

dieser Parallelität keine direkte Beziehung zwischen den verschiedenen Noradrenalin-konzentrationen des Herzens und dem jeweiligen Grad der Ptosis. Auf keinen Fall ist die Ptosis bei den mit Guanethidin vorbehandelten Tieren dem Noradrenalin-Spiegel im Hirnstamm korreliert, wie es nach Reserpin anscheinend der Fall ist.

Auffällig ist, daß alpha-Methyldopa und Reserpin eine Abnahme der Noradrenalin-konzentration im Herzen und Hirnstamm verursachen, jedoch in sehr unterschiedlichem Ausmaß. Nach Reserpin werden 87 % bis 96 % des Noradrenalins aus dem Herzen entleert. Im Hirnstamm hängt die Entleerung von Noradrenalin stark von der Dosis ab, es können 0 % bis 91 % des Noradrenalins verschwinden.

Nach alpha-Methyldopa kommt es im Herzen nicht zu einer signifikanten Erniedrigung der Noradrenalin-konzentration; im Hirnstamm ist die Wirkung entschieden stärker, 43 % des Noradrenalins werden entleert. Nach alpha-Methyldopa trat nun keine Ptosis ein, wohl aber nach Guanethidin und Reserpin. Die Versuche mit Reserpin, Guanethidin und alpha-Methyldopa deuten also darauf hin, daß eine Ptosis nach Antisymphotonika durch Entleerung peripherer Noradrenalin-speicher herbeigeführt wird und erst dann auftritt, wenn die Noradrenalin-konzentration im Herzen um mehr als 20 % gesunken ist. Eine alleinige Verminderung der Noradrenalin-konzentration im Hirnstamm (wie nach alpha-Methyldopa) bewirkt keine Ptosis.

Von sympathomimetischen Substanzen, wie z.B. Amphetamin (GARATTINI, GIACHETTI, PIERI und RE, 1960; WILSON und TISLOW, 1962) oder Methamphetamin (THER und SCHRANN, 1964) ist bekannt, daß sie kurzfristig wirksam sind und eine durch Reserpin hervorgerufene Lid-

spaltenverengung rückgängig machen. Prenylamin hatte trotz einer starken Noradrenalinentleerung im Herzen keinen Einfluß auf die Lidspaltenweite. Dies könnte mit der Annahme erklärt werden, daß diese dem Amphetamin ähnliche Substanz auch ähnliche Wirkungen ausübt, also etwa eine Ptosis gleichzeitig antagonisiert.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Ratten 18 Stunden nach der letzten Injektion der folgenden Pharmaka die Lidspaltenweite gemessen und die Noradrenalin- und Adrenalin-konzentration in Herz, Hirnstamm und Nebennieren bestimmt.

Es wurde gefunden, daß nach einmaliger subcutaner Gabe von Reserpin in einer Dosis von 0,11, 0,45 und 1,8 mg/kg oder nach zwei- und dreimaliger Gabe von je 0,45 mg/kg die Lidspalte, abhängig von der Dosis und der Häufigkeit der Verabreichung, zunehmend bis auf 28 % des Normalwertes verengt wurde. Dabei verringerte sich dosisabhängig die Noradrenalin-konzentration im Hirnstamm bis auf 9 % des Kontrollwertes. Im Herzen entleerte bereits die mittlere Dosis von Reserpin das Noradrenalin maximal auf 2 % des Kontrollwertes. Wenn nach Reserpin eine Herabsetzung der Konzentration an Adrenalin und Noradrenalin in den Nebennieren beobachtet wurde, so war diese geringer als im Herzen und im Hirnstamm.

Guanethidin wurde in drei, jeweils einmalig verabreichten Dosierungen von 3,38, 6,75 und 13,5 mg/kg subcutan injiziert; dabei verengte sich die Lidspalte dosisabhängig bis auf 44 % des Normalwertes. Im Herzen verursachte schon die mittlere Dosis eine maximale Entleerung an Noradrenalin auf 18 % des Kontrollwertes, im Hirnstamm war die Noradrenalin-konzentration kaum beeinflußt, und in den Nebennieren blieb die Noradrenalin- und Adrenalin-konzentration fast stets den Kontrollwerten gleich.

Alpha-Methyldopa wurde einmalig in einer Dosis von 200 mg/kg subcutan verabreicht und ließ die Lidspalten-

weite gegenüber den Kontrollen unverändert. Während im Herzen die Noradrenalin-konzentration nicht signifikant beeinflußt wurde, war sie im Hirnstamm mit 57 % des Kontrollwertes bedeutend niedriger. In den Nebennieren nahm die Noradrenalin-konzentration auf 151 % des Kontrollwertes zu, die Adrenalin-konzentration blieb gleich.

Prenylamin wurde in zwei Dosierungen subcutan verabreicht und zwar zweimalig mit 75 mg/kg und einmalig mit 100 mg/kg. Dabei veränderte sich die Lidspaltenweite gegenüber Kontrollwerten nicht. Die Noradrenalin-konzentration war nach der zweimaligen Injektion im Herzen auf 11 % und im Hirnstamm auf 61 % des Kontrollwertes herabgesetzt. Die einmalige Dosis hatte geringere Wirkungen.

Aus den vorliegenden Ergebnissen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden: Eine Ptosis wird beobachtet, wenn die Noradrenalin-konzentration in peripheren sympathischen Fasern, wie z.B. im Herzen erniedrigt ist. Die Konzentration muß nach Reserpin unter 13 % und nach Guanethidin unter 33 % des Kontrollwertes abgesunken sein. Eine alleinige Verminderung der Noradrenalin-konzentration in den Zentren im Hirnstamm, wie nach alpha-Methyldopa, führt nicht zur Ptosis. Der Ptosisgrad läßt allerdings nicht auf den Prozentsatz der peripheren Noradrenalin-entleerung schließen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

BERTLER, A., A. CARLSSON and E. ROSENGREEN:

A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues.

Acta physiol. Scand. 44, 273 - 292 (1958)

BOGDANSKI, D.F., F. SULSER and B.B. BRODIE:

Comparative action of reserpine, tetrabenzamine and chlorpromazine on central parasympathetic activity: Effects on pupillary size and lacrimation in rabbit and on salivation in dog.

J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 132, 176 - 182 (1961)

DUNNETT, C.W.:

A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control.

Amer. stat. Assoc. J., 50, 1096 - 1121 (1955)

EULER, U.S.v. and I. ORWEN:

Preparation of extracts of urine and organs for estimation of free and conjugated noradrenaline and adrenaline.

Acta physiol. Scand. 33, Suppl. 118, 1 - 9 (1955)

FIELDEN, R. and A.L. GREEN:

The effects of some aralkylguanidines in mice.

Brit. J. Pharmacol. 24, 408 - 417 (1965)

GARATTINI, S., A. GIACHETTI, L. PIERI and R. RE:

Antagonists of reserpine induced eyelid ptosis.

Med. exper. 3, 315 - 320 (1960)

HAMEL, E.G. and W.W. KAEHLER:

Reserpine action on the central nervous system of the cat.

Amer. J. Physiol. 200, 195 - 200 (1961)

HOLTZ, P. und D. PALM:

Brenzkatechinamine und andere sympathicomimetische Amine. Biosynthese und Inaktivierung, Freisetzung und Wirkung.

Ergebn. Physiol. 58, 1 - 580 (1966)

HUST, U.:

Der Einfluß einer pharmakologischen Ausschaltung des sympathischen Nervensystems auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte.

Inaugur.-Diss., Med. Fak. Mainz, (1964)

THER, L. und H. SCHRAMM:

Die Wirkung von Apomorphin, Ergotamin, Reserpin und Yohimbin auf den Blendreflex des Kaninchens.

Med. exper. 10, 1 - 9 (1964)

WILSON, S.P. and R. TISLOW:

Differential antagonism of reserpine eyelid closure by imipramine and amphetamine.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 109, 847 - 848 (1962)

L E B E N S L A U F

Als Tochter des Studienrates Edmond Heinrich und seiner Ehefrau Berthe, geb. Kohn wurde ich am 15. März 1936 in La Roche sur Yon (Vendée-Frankreich) als erstes von insgesamt drei Geschwistern geboren.

Von Herbst 1941 bis 1946 besuchte ich in Laon (Aisne) die Volksschule und von Oktober 1947 bis Juli 1950 das Collège, darauf in St. Omer (Pas de Calais) das Lyzeum, wo ich 1954 mein Abitur (Philosophie) bestand.

Ich studierte anschließend in Lille bis 1959 Deutsch, erhielt meine Licence und legte die Diplomprüfung am 21. Juni 1960 ab.

Im Herbst 1960 begann ich in Saarbrücken das Medizinstudium und wechselte mit dem Sommersemester zur Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Nach zwei Semestern bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach weiteren drei Semestern die ärztliche Vorprüfung und am 26. Juli 1966 das medizinische Staatsexamen.

Seit 21. Juli 1964 bin ich mit dem Assistenzarzt, Herrn Godwin Frey, verheiratet. Unser erstes Kind kam am 18. Juli 1965, das zweite am 6. Januar 1967 zur Welt.

Vom 1. September 1967 bis 30. Juni 1968 war ich auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Hohengatow in Berlin als Medizinalassistentin beschäftigt. Danach mußte ich aus familiären Gründen meine weitere Ausbildung als Medizinalassistentin unterbrechen.

